

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年11月21日 (21.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/092593 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/14, 403/04, 405/14, A61K 31/501, A61P 1/00, 1/04, 1/18, 3/10, 7/00, 7/02, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 15/06, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 29/00, 29/02, 31/18, 33/06, 35/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04636

(22) 国際出願日: 2002年5月14日 (14.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-146270 2001年5月16日 (16.05.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝国臓器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 南 信義 (MINAMI, Nobuyoshi) [JP/JP]; 〒241-0023 神奈川県横浜市旭区本宿町60-12 Kanagawa (JP). 蓬見 幸市 (HASUMI, Koichi) [JP/JP]; 〒194-0004 東京都町田市鶴間3-16-20 Tokyo (JP). 太田 修治 (OHTA, Shuji) [JP/JP]; 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12-301 Kanagawa (JP). 佐藤 秀一 (SATO, Shuichiro) [JP/JP]; 〒201-0003 東京都狛江市和泉本町1-7-1-202 Tokyo (JP). 斎藤 敦久 (SAITO, Takahisa) [JP/JP]; 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中2-20-15-305 Kanagawa (JP). 土井 知 (DOI, Satoshi) [JP/JP]; 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12-207 Kanagawa (JP). 小林 基博 (KOBAYASHI, Motohiro) [JP/JP]; 〒213-0022 神奈川県川崎市高津区千年458-2 Kanagawa (JP). 佐藤 潤 (SATO, Jun) [JP/JP]; 〒214-0036 神奈川県川崎市多摩区南生田5-10-2 Kanagawa (JP). 浅野 創 (ASANO, Hajime) [JP/JP]; 〒214-0004 神奈川県川崎市多摩区菅馬場2-13-36 帝国臓器寮 Kanagawa (JP). 松本 康浩 (MATSUMOTO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒215-0001 神奈川県川崎市麻生区細山7-2-4 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 小田島 平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.

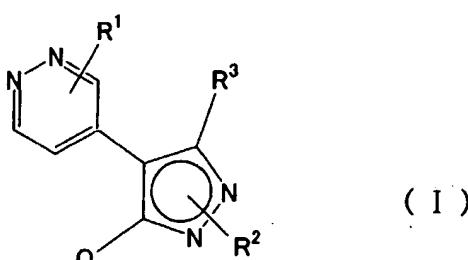
(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: 4-(4-PYRIDAZINYL)PYRAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 4-(4-ピリダジニル)ピラゾール誘導体



represents hydrogen or lower alkyl; and n is 0 or 1, etc.

(57) Abstract: 4-(4-Pyridazinyl)pyrazole derivatives represented by the following general formula or salts thereof have an excellent p38MAP kinase inhibitory activity, which makes them useful in preventing or treating tumor necrosis factor- α -associated diseases, interleukin-1-associated diseases, interleukin-6-associated diseases or cyclooxygenase II-associated diseases: (I) wherein Q represented optionally substituted aryl, etc.; R¹ represents hydrogen, halogeno, etc.; R² represents hydrogen, lower alkyl, etc.; and R³ represents hydrogen, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^4)\text{-(A)}_n\text{Y}$ (wherein A represents lower alkylene; Y represents optionally substituted aryl; R⁴

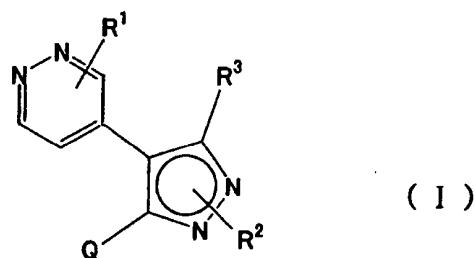
WO 02/092593 A1

[総葉有]



(57) 要約:

式



式中、Qは置換されていてもよいアリール基等；R¹は水素原子、ハロゲン原子等；R²は水素原子、低級アルキル基等；R³は水素原子、-CH₂-CH(R⁴)-(A)_n-Y(ここで、Aは低級アルキレン基、Yは置換されていてもよいアリール基、R⁴は水素原子又は低級アルキル基、nは0又は1)等で示される4-(4-ピリダジニル)ピラゾール誘導体又はその塩は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用を有しており、腫瘍壞死因子- α 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の予防又は処置において有用である。

明細書

4-(4-ピリダジニル)ピラゾール誘導体

5 技術分野

本発明は新規な4-(4-ピリダジニル)ピラゾール誘導体に関する。

背景技術

TNF- α 、IL-1、IL-6及びCOX-IIは、主にマクロファージ、
10 好中球などの免疫担当細胞から産生される蛋白質であり、例えば、免疫調節機能
や炎症症状等に関与する重要な因子の一つである。また、TNF- α 等は、造血
系、内分泌系、神経系等における多くの生体反応に関与する因子として知られて
いる。従って、TNF- α 等が過剰に又は制御されずに生体内で産生されることは、TNF- α 等の関連疾患の生起や悪化と深い関連があると考えられている。

15 他方、生体内の種々の細胞内に存在するp38MAPキナーゼは、ある種の転
写因子を特に活性化することが知られている。すなわち、NF- κ B、AP-1、
CREB等の転写因子は、TNF- α 、IL-1、IL-6、COX-II等に
共通したある配列のDNAに結合し転写を促進するが、細胞核内でp38MAP
キナーゼの作用によりこれらの転写因子は活性化され、その結果、転写されたm
20 RNAからTNF- α 等の蛋白が合成される。また、カルシウムイオンの存在下
に核外に出たmRNAは、特定の配列を持った蛋白と結合することにより不活性
状態となり、速やかに分解されるが、リン酸化により活性化されたp38MAP
キナーゼが存在すると、mRNAは該蛋白から解離して活性化された状態になり、
その結果、この経路においても、TNF- α 、IL-1、IL-6、COX-I
25 I等の蛋白合成が促進されると考えられている。

従って、このp38MAPキナーゼを阻害することによりTNF- α 、IL-

1、IL-6、COX-II等の産生は阻害されると考えられ、この考えに沿って、p38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- α 、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有するある種のイミダゾール誘導体が提案された（例えば、*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.5, No.1, 5 pp49-64, 1997 及びPCT国際公開WO 93/14081パンフレット参照）。

これらのTNF- α 産生阻害剤、IL-1産生阻害剤、IL-6産生阻害剤又はCOX-II産生阻害剤は、TNF- α 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患、例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、HIV、喘息、敗血性ショック、炎症性腸疾患、クロ10ーン病、アルツハイマー病、糖尿病、悪液質、骨粗鬆症、移植片対宿主病、成人呼吸窮迫症候群、動脈硬化、痛風、糸球体腎炎、うっ血性心不全、潰瘍性大腸炎、敗血症、大脳マラリア、再狭窄症(*restenosis*)、肝炎、全身性エリテマトーデス、血栓症、骨吸収病(*bony resorption disease*)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌流障害、腎再灌流障15害、癌、ライター症候群、切迫早産、湿疹、同種移植拒絶反応、発作、発熱、ベーチェット病、神経痛、髄膜炎、日焼け、接触性皮膚炎、急性滑膜炎、脊椎炎、筋変性(muscle degeneration)、血管新生、結膜炎、乾癬性関節炎、ウイルス性心筋炎、脾炎、膠芽腫、出血、関節炎、エンドトキシンショック、寄生虫感染、結核、心筋梗塞、ハンセン病、糖尿病性網膜症、過敏性腸症候群(IBS)、移植20拒絶、火傷、気管支炎、虚血性心疾患、子癇、肺炎、腫脹の寛解(*remission of swelling*)、腰痛症、咽喉頭炎、川崎病、脊髄病又はアトピー性皮膚炎等の疾患の処置又は予防に有効であろうと期待されている。

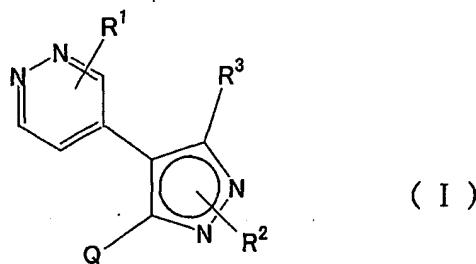
一方、最近になって、p38MAPキナーゼ阻害作用を有するある種のピラゾール誘導体が提案された（PCT国際公開WO 98/52940及びWO 98/25 2941パンフレット参照）。

また、本発明者らも、最近、非常に強力なp38MAPキナーゼ阻害作用を示すある種の置換ピラゾール誘導体を提案した（PCT国際公開WO 00/39116及びWO 00/75131パンフレット参照）。

発明の開示

今回、ピラゾール環の5-又は3-位が場合により置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基で置換され且つ4-位が場合により置換されていてもよい4-ピリダジニル基で置換された一連のピラゾール誘導体が、優れたp 38 MAPキナーゼ阻害作用を有しており、それに基づくTNF- α 、IL-1、IL-6、COX-1等の産生阻害作用を有することが見い出された。

かくして、本発明は、式



10

式中、

15

Qはアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい）又はヘテロアリール基を表わし、

R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アラルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキルチオ基を表わし、

20

R²は水素原子、低級アルキニル基又は場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わし、

R^3 は以下のi)~vii)のいずれかの基を表わし

i) 水素原子

ii) 低級アルキル基

iii) $-CH(OH)-CH(R^4)-(A)_n-Y$

5 iv) $-CH=C(R^4)-(A)_n-Y$

v) $-CH_2-CH(R^4)-(A)_n-Y$

vi) $-N(R^4)-CO-(A)_n-Y$

vii) 低級シクロアルキル基

ここで、Aは低級アルキレン基を表わし、Yはアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよい）を表わし、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を表わし、nは0又は1を表わす、

で示される4-(4-ピリダジニル)ピラゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

15 本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

しかし、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等を挙げることができ、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、「低級アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ基等を挙げができる。また、「低級アルキレン基」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-(C$

H_2)₂ - 、 - $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ - 、 - $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ - 、 - $(\text{CH}_2)_3$ - 、 - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ - 、 - $(\text{CH}_2)_4$ - 、 - $(\text{CH}_2)_6$ - 等を挙げることができ、「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基等を挙げることができる。さら
5 に、「低級アルキニル基」としては、例えば、プロパルギル基等を挙げることができ、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

「アリール基」は、単環又は多環の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル基等が挙げられ、「アラルキル基」は上記の如く定義
10 されるアリール基で置換されたアルキル基、好ましくはアリール置換低級アルキル基であり、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル基等が挙げられる。

記号Qで表される「アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、
15 ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい）」としては、好ましくは未置換のフェニル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基又はナフチル基；ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキレンジオキシ基から選ばれる1個の置換基で置換されたフェニル基を挙げることができる。

しかし、これらの置換アリール基としては、例えば、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-

ジメチルアミノフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-フルオロナフチル、2, 4-ジフルオロナフチル基等を挙げることができる。

「ヘテロアリール基」は、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは多環式の不飽和複素環式基であることができ、該複素環は環状の炭化水素基と縮合環を形成していてもよい。そのようなヘテロアリール基の中で好ましいものとしては、
10 窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が6員環である単環式もしくは二環式の不飽和複素環式基であって場合によりフェニル基と縮合していてもよい複素環式基を挙げることができる。

しかし、これらの「ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、アゾシニル、ブリニル、ナフチジニル、ブテリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼピニル基等が挙げられる。

一方、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。また、「ハロゲン化低級アルキル基」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル基等を挙げることができ
25 きる。

記号R²で表される「場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、未置換の低級アルキル基のほかに1個のヒドロキシ基で置換された低級アルキル基が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-ブ

ロピル、2-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシブチル基等を挙げることができ
る。

記号Yで表される「アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、
ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基もしくはニトロ基
5 で置換されていてもよい）」としては、好ましくは未置換のフェニル基；1～3
個のハロゲン原子で置換されたフェニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級
アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基もしくはニトロ基から選ばれる1もし
くは2個の置換基で置換されたフェニル基を挙げることができ、例えば、2-ク
ロロフェニル、3-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェ
10 ニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メ
チルフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-アミノフェ
ニル、4-アミノフェニル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2, 4
-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、
2, 5-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-
15 フルオロフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、
4-アミノ-3-メチルフェニル、3-メチル-4-ニトロフェニル基等を挙げ
ることができる。

本発明において好ましい一群の化合物は、Qが場合によりハロゲン原子、ヒド
ロキシ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオ
20 ロメトキシ基及びメチレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換され
ていてもよいフェニル基、又はピリジル基を表わす場合の化合物、殊にQが4-
フルオロフェニル基を表わす場合の式（I）の化合物である。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、R¹が水素原子、低級アルコキシ
基又はアミノ基を表わす場合の式（I）の化合物である。

25 本発明において好ましい他の一群の化合物は、R²が水素原子、メチル基、プロ
パルギル基又は2-ヒドロキシエチル基を表わす場合の式（I）の化合物である。

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、R³が水素原子を表わすか、
或いは式iii)～vi)のいずれかの基を表わし、ここでAはメチレン基を表わし、

Yは場合によりハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わし、R⁴は水素原子を表わし、nは1を表わす場合の式(I)の化合物である。

なお、本発明の前記式(I)の化合物において、R²が水素原子を表わす場合、通常、該水素原子は反応条件等によりある割合でピラゾール環を構成する2つの窒素原子のどちらかに結合しているため、その置換位置を特定することができない。従って、本明細書において、化学構造式における置換基R²の置換位置の表現は、「R²が水素原子を表わす場合はピラゾール環を構成する2つの窒素原子のどちらに結合しているか不明である」ことを意味する。なお、R²が場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキルを表わす場合は、その置換位置を特定することができるので、「R²がヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わす場合はピラゾール環を構成する2つの窒素原子のどちらかの決まった位置に結合している」ことを意味する。

また、実施例等における化合物名の表記において、R²が水素原子を表わす場合には、3-位及び5-位の置換基Qと置換基R³はそれぞれがどちらの位置に結合しているか特定できないので、置換位置の表記としては「3(5)-」又は「5(3)-」という表現を用いて表記する。

本発明により提供される前記式(I)の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるもののに次のものを挙げることができる。

4-(4-ピリダジニル)-3(5)-(4-トリフルオロメチルフェニル)
 20 ピラゾール、
 3(5)-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)
 ピラゾール、
 3(5)-(1-ナフチル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、
 4-(4-ピリダジニル)-3(5)-(2-ピリジル)ピラゾール、
 25 4-(4-ピリダジニル)-3(5)-(4-ピリジル)ピラゾール、
 4-(4-ピリダジニル)-3(5)-(5-ピリミジニル)ピラゾール、
 4-[4-(3-クロロピリダジニル)]-3(5)-(4-フルオロフェニル)ピラゾール、

4 - [5 - (3 - フルオロピリダジニル)] - 3 (5) - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール、

3 (5) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (3 - ヒドロキシピリダジニル)] ピラゾール、

5 4 - [5 - (3 - アミノピリダジニル)] - 3 (5) - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール、

4 - [5 - (3 - ベンジルアミノピリダジニル)] - 3 (5) - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール、

3 (5) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [5 - (4 - メチルアミノピリダジニル)] ピラゾール、

4 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジニル)] - 3 (5) - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール、

3 (5) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (3 - メチルチオピリダジニル)] ピラゾール、

15 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - プロピル - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (3 -

20 フェニルプロピル) - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (2 - メトキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3 (5) - (4 - フルオロフェニル) - 5 (3) - (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

25 3 (5) - (4 - フルオロフェニル) - 5 (3) - (3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルブチル) - 4 - (4 - ピリダジニル) ピラゾール、

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(2-メチル-3-フェニルプロピル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

5-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

5 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[3-(2-メチルフェニル)プロピル]-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

3-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

5-[3-(4-アミノフェニル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

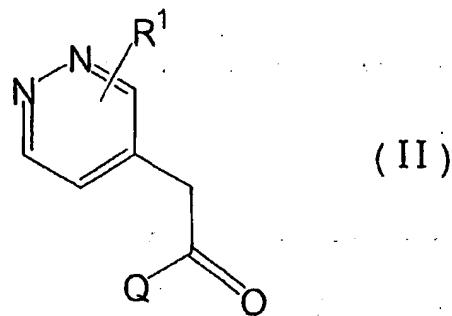
10 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-[3-(4-ニトロフェニル)プロピル]-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール、

5-[3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール等。

15 本発明の式(I)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、亜酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

本発明によれば、前記式(I)の化合物は、R²及びR³で表わされる置換基の種類に依存して、例えば、以下の(a)～(h)に述べるいずれかの方法で製造することができる。

方法(a)：前記式(I)においてR³が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物は、式

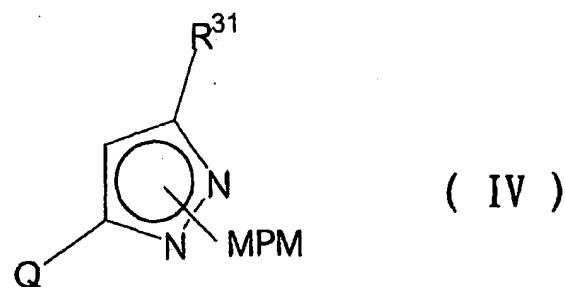


式中、Q及びR¹は前記の意味を有する、
のエタノン化合物をN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMF
DMA）と反応させ、次いで式

$$5 \quad \text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2 \quad (\text{III})$$

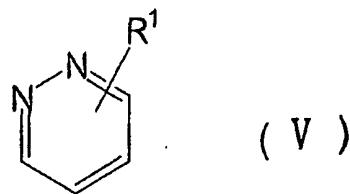
式中、R²は前記の意味を有する、
のヒドラジン化合物又はその水和物とを反応させることにより製造することができる。

方法(b)：前記式(I)においてR²が水素原子を表わし且つR³が低級アルキル基又は低級シクロアルキル基を表わす場合の式(I)の化合物は、式

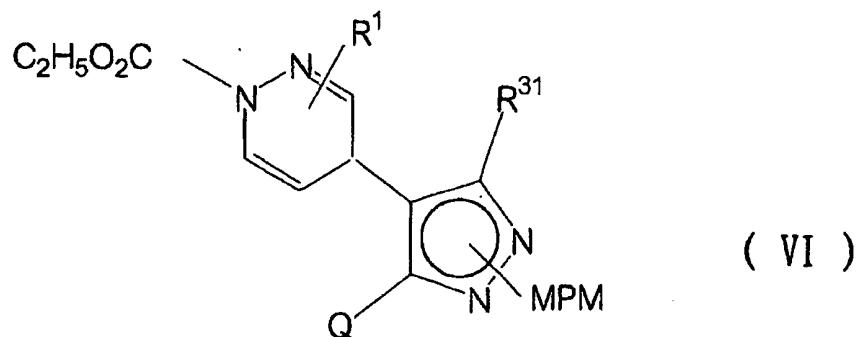


式中、R³¹は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基を表わし、
M P Mは4-メトキシフェニルメチル基を表わし、Qは前記の意味
を有する、

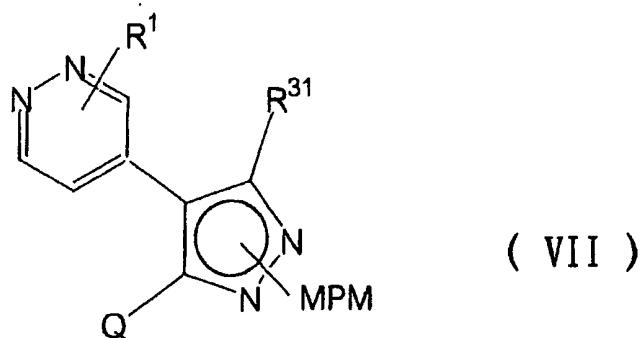
15 のピラゾール化合物を式



式中、R¹は前記の意味を有する、
のピリダジン化合物と反応させ、得られる式

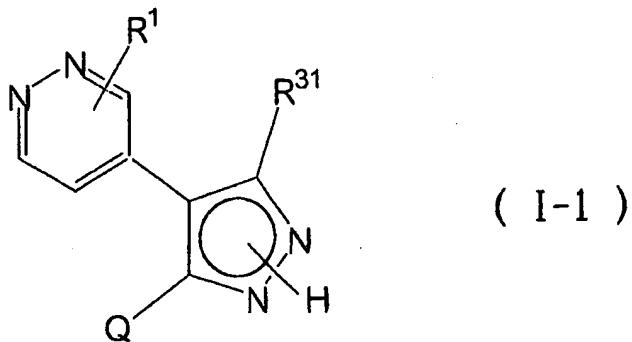


5 式中、Q、R¹、R³¹及びMPMは前記の意味を有する、
の化合物を酸化反応に付し、かくして得られる式



式中、Q、R¹、R³¹及びMPMは前記の意味を有する、
の化合物を脱保護基反応に付することにより製造することができる。

10 方法(c)：前記式(I)においてR²が低級アルキニル基又は場合によりヒドロ
キシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わし且つR³が低級アルキル
基又は低級シクロアルキル基を表わす場合の式(I)の化合物は、式



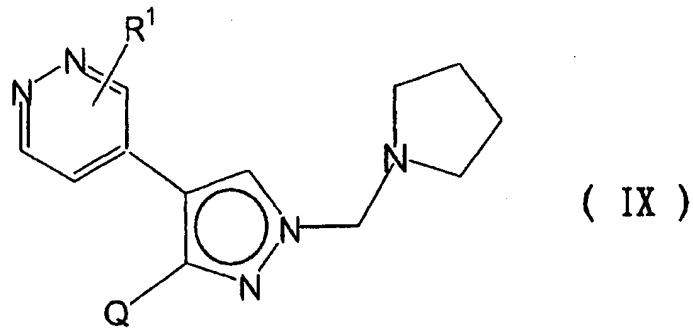
式中、Q、R¹及びR³¹は前記の意味を有する、
の化合物を式



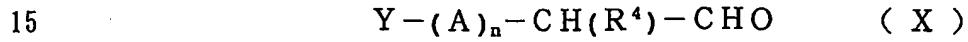
式中、Xはハロゲン原子を表わし、R²¹は低級アルキニル基又は場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わす、

の低級アルキニルハライド又は低級アルキルハライドと反応させることにより製造することができる。

10 方法(d)：前記式(I)においてR²が水素原子を表し且つR³が式iii)の基を表わす場合の式(I)の化合物は、式



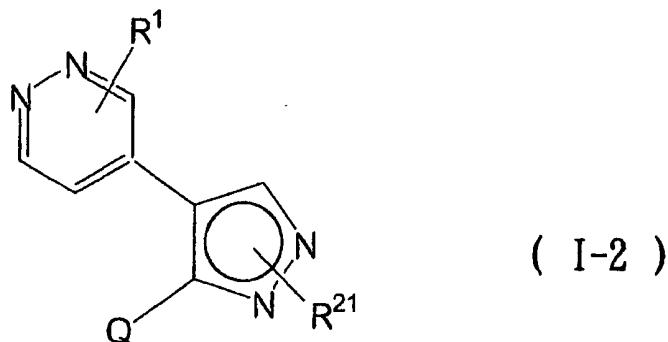
式中、Q及びR¹は前記の意味を有する、
の化合物を式



式中、A、Y、R⁴及びnは前記の意味を有する、

のアルデヒド化合物と反応させることにより製造することができる。

方法 (e) : 前記式 (I) において R^2 が低級アルキニル基又は場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わし且つ R^3 が式iii)の基を表わす場合の式 (I) の化合物は、式



5

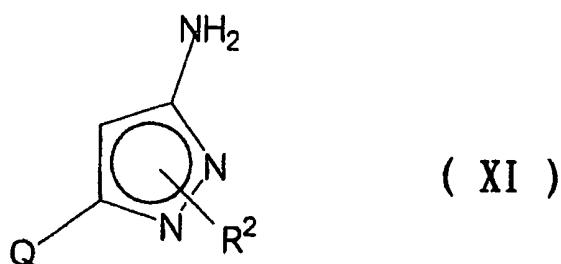
式中、Q、 R^1 及び R^{21} は前記の意味を有する、

の化合物を前記式 (X) のアルデヒド化合物と反応させることにより製造することができる。

方法 (f) : 前記式 (I) において R^3 が式iv)の基を表わす場合の式 (I) の化合物は、 R^3 が式iii)の基を表わす場合の式 (I) の化合物を脱水反応に付することにより製造することができる。

方法 (g) : 前記式 (I) において R^3 が式v)の基を表わす場合の式 (I) の化合物は、 R^3 が式iv)の基を表わす場合の式 (I) の化合物を還元反応に付することにより製造することができる。

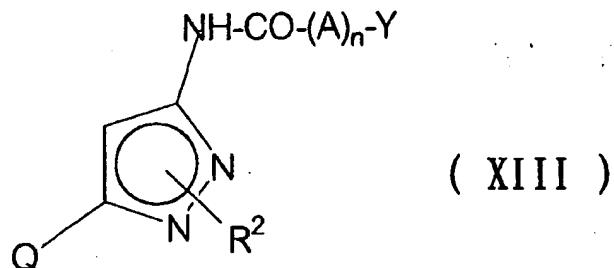
15 方法 (h) : 前記式 (I) において R^3 が式vi)の式の基を表わす場合の式 (I) の化合物は、式



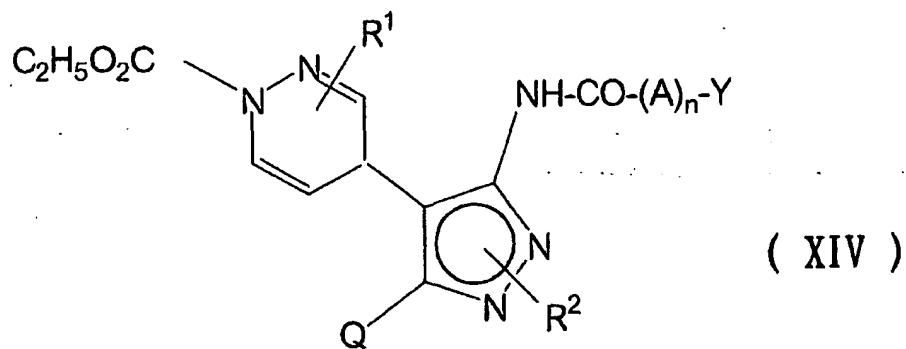
式中、Q及びR²は前記の意味を有する、
のアミノ化合物を式



式中、A、Y及びnは前記の意味を有する、
5 のカルボン酸又はその反応性誘導体と反応させ、得られる式



式中、Q、R²、A、Y及びnは前記の意味を有する、
の化合物を前記式(V)のピリ・ダジン化合物と反応させ、かくして得られる式

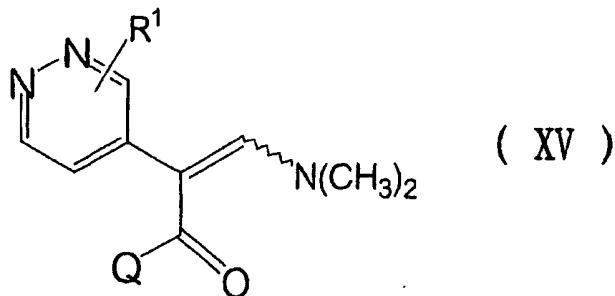


10 式中、Q、R¹、R²、A、Y及びnは前記の意味を有する、
の化合物を酸化反応に付し、さらに所望により、得られる化合物を低級アルキル
ハライドで処理することにより製造することができる。

前記方法(a)において、式(I I)のエタノン化合物とDMF DMAとの反
応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジ
15 メトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の
中で行うことができる。反応温度は、通常、氷冷下乃至約50°Cの範囲内、好ま
しくは室温付近の温度が適している。

式（I I）のエタノン化合物に対するDMF DMAの使用割合は、一般に、式（I I）のエタノン化合物1モル当たりDMF DMAを少なくとも1モル、好ましくは1～5モル、さらに好ましくは1.5～2.5モルの範囲内とすることができる。

5 かくして、式



式中、Q及びR¹は前記の意味を有する、

の化合物が生成し、通常、式（X V）の化合物は単離することなく式（I I I）のヒドラジン化合物又はその水和物とを反応させることにより、本発明が目的とする、式（I）においてR³が水素原子を表わす場合の式（I）の化合物に変えることができる。

式（X V）の化合物と式（I I I）のヒドラジン化合物又はその水和物との反応は、一般に、不活性溶媒中、例えば水；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類等の中行うことができる。反応温度は、通常、氷冷下乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至50°C付近の範囲内の温度が適している。

式（I I）のエタノン化合物に対する式（I I I）のヒドラジン化合物又はその水和物の使用割合は、一般に、式（I I）のエタノン化合物1モル当たり式（I I I）のヒドラジン化合物又はその水和物を少なくとも1モル、好ましくは1～5モル、さらに好ましくは1.5～2.5モルの範囲内とすることができます。

前記方法（b）において、式（IV）のピラゾール化合物と式（V）のピリダジン化合物との反応は、一般に、不活性溶媒中、例えばジクロロメタン、クロロ

ホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類等の中で、ハロギ酸低級アルキル、例えば、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、-20°C乃至約50°C、好ましくは氷冷下乃至室温付近の範囲内の温度が適している。

式(IV)のピラゾール化合物に対する式(V)のピリダジン化合物の使用割合は、一般に、式(IV)のピラゾール化合物1モル当たり式(V)のピリダジン化合物を少なくとも1モル、好ましくは2~10モルの範囲内とすることができる。

10 得られる前記式(VI)の化合物は、次いで、酸化反応に付すことにより前記式(VII)の化合物に変えることができる。

前記式(VI)の化合物の酸化反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、デカリニン、テトラリン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素等の中で、酸化剤、例えば、硫黄、二酸化マンガン等の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、40°C乃至反応混合物の還流温度、好ましくは100°C乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

かくして、前記式(VII)の化合物が生成し、この化合物は、続いて、脱保護基反応に付すことにより、本発明が目的とする式(I)においてR²が水素原子を表わし且つR³が低級アルキル基又は低級シクロアルキル基を表わす場合の式(I)の化合物に変えることができる。

脱保護基反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類中で、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の強酸の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50°C乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

前記方法(c)における式(I-1)の化合物と式(VIII)の低級アルキルハライド又は低級アルキニルハライドとの反応は、一般に、不活性有機溶媒中、

例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-*t*-ブトキシド等の塩基の存在下に行なうことができる。この反応において用いることのできる低級アルキルハライド又は低級アルキニルハライドとしては、例えばメチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド、2-ヒドロキシエチルアイオダイド、プロパルギルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、0°C乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温付近の範囲内の温度が適している。

式(I-1)の化合物に対する式(VIII)の低級アルキルハライド又は低級アルキニルハライドの使用割合は、一般に、式(I-1)の化合物1モル当たり、式(VIII)の低級アルキルハライド又は低級アルキニルハライドを少なくとも1モル、好ましくは1.05~2モル、さらに好ましくは1.1~1.5モルの範囲内とすることができる。

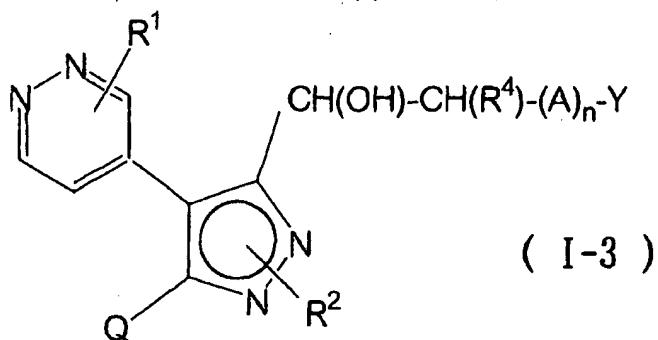
前記方法(d)において、式(IX)の化合物と式(X)のアルデヒド化合物との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、通常、先ず式(IX)の化合物を、例えば*n*-ブチルリチウム、*t*-*er**t*-ブチルリチウム、カリウム*t*-*er**t*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の強塩基で処理し、次いで式(X)のアルデヒド化合物を反応させることにより行なうことができる。反応温度は、通常、強塩基による処理においては-65°C以下の温度が好ましく、その後の式(X)のアルデヒド化合物との反応は-78°C乃至室温の範囲内の温度が適している。

式(IX)の化合物に対する式(X)のアルデヒド化合物の使用割合は、一般に、式(IX)の化合物1モル当たり式(X)のアルデヒド化合物を少なくとも1モル、好ましくは1~2モル、さらに好ましくは1.05~1.5モル範囲内とすることができる。また、強塩基の使用量は、一般に、式(IX)の化合物1

モルあたり少なくとも1モル、好ましくは1~2モル、さらに好ましくは1.05~1.5モルの範囲内とすることができます。

前記方法(e)における式(I-2)の化合物と式(X)のアルデヒド化合物との反応は、上記方法(d)において述べたのと同様にして行うことができる。

5 前記方法(f)におけるR³が式iii)の基を表わす場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式(I-3)



式中、Q、R¹、R²、A、Y、R⁴及びnは前記の意味を有する、
の化合物の脱水反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、
10 キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の
中で、必要に応じて脱水剤、例えば4-トルエンスルホン酸、カンファースルホ
ン酸等の存在下に処理することにより行うことができる。反応温度は、通常、室
温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50°C乃至反応混合物の還流温度の範
囲内の温度が適している。

15 脱水反応において、式(I-3)の化合物に対する脱水剤の使用割合は、一般
に、式(I-3)の化合物1モル当たり脱水剤を少なくとも1モル、好ましくは1.
1~5モル、さらに好ましくは1.5~3モルの範囲内とすることができます。

前記方法(g)におけるR³が式iv)の基を表わす場合の式(I)の化合物の還
元反応は、一般に、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール
20 類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸
エチル等のエステル類等の溶媒中で、パラジウム-炭素、水素化パラジウム-炭
素、ラネーニッケル等の触媒の存在下に常圧乃至加圧下で水素添加することによ

り行うことができる。反応温度は、通常0°C乃至60°Cの範囲内、好ましくは室温付近の温度が適している。

前記方法(h)における式(XI)のアミノ化合物と式(XII)のカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性5 アミド、活性エステル等)との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；等の中で、必要に応じて、塩基、例えば1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 10]ウンデカ-7-エン(DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の存在下に行うことができる。反応温度は、使用する式(XII)のカルボン酸又はその反応性誘導体の種類により異なるが、通常、-10°C乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。なお、15 式(XII)の化合物として遊離のカルボン酸を用いる場合、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、水溶性カルボジイミドWSC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等の縮合剤の存在下に反応を行うことが好ましい。

式(XI)のアミノ化合物に対する式(XII)のカルボン酸又はその反応性20 誘導体の使用割合は、一般に、式(XI)のアミノ化合物1モル当たり式(XII)のカルボン酸又はその反応性誘導体を少なくとも1モル、好ましくは1~2モル、更に好ましくは1~1. 5モルの範囲内とすることができます。

上記反応で得られる前記式(XIII)の化合物は、次いで前記式(V)のピリダジン化合物と反応せしめられる。

25 式(XIII)の化合物と前記式(V)のピリダジン化合物との反応は、前記方法(b)における式(IV)の化合物と式(V)のピリダジン化合物との反応において述べたのと同様にして行うことができる。

続いて行われる式(XIV)の化合物の酸化反応についても、前記方法(b)

における式(VI)の化合物の酸化反応において述べたのと同様にして行うことができる。

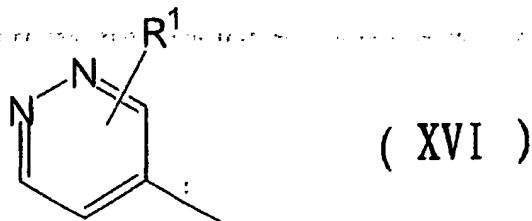
かくして、本発明が目的とする式(I)においてR³が-NH-CO-(A)_n-Yを表わす場合の式(I)の化合物が得られる。

5. 本反応により得られる目的化合物は、所望により、低級アルキルハライドで処理することにより、本発明が目的とする式(I)においてR³が式vi)の基を表わし且つR⁴が低級アルキル基を表わす場合の式(I)の化合物に変えることができる。

低級アルキルハライドによる処理は、前記方法(c)における式(I-1)の
10 化合物と式(VIII)の低級アルキルハライド又は低級アルキニルハライドとの反応において述べたのと同様にして行うことができる。

かくして、本発明が目的とする前記式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体が生成する。

上記反応において、出発原料として使用される前記式(I)の化合物の大部分
15 分は従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、式



式中、R¹は前記の意味を有する、
のピリダジン化合物を、式



20 又は



式中、Qは前記の意味を有する、
のカルボン酸エステル又はカルボン酸アミド誘導体と反応させることにより容易

に製造することができる。なお、反応条件の詳細は後記実施例1の(a)工程及び実施例4の(a)工程を参照されたい。

また、前記方法(b)における出発原料である前記式(IV)の化合物もまた従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、式



式中、Q及びR³¹は前記の意味を有する、

の化合物をヒドラジン又はその水和物と反応させ、得られるピラゾール化合物を4-メトキシベンジルハライドで処理することにより製造することができる。なお、反応条件の詳細は後記実施例51の(a)～(c)工程を参照されたい。

10 以上に述べた如くして製造される前記式(I)の化合物又はその塩は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

15 以上に説明した本発明の式(I)で表わされるピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- α 、IL-1、IL-6及びCOX-II等の産生阻害作用を有しており、TNF- α 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患、COX-II関連疾患等の治療剤として有用である。

20 本発明の式(I)の化合物又はその塩のp38MAPキナーゼ(p38MAPK)阻害作用及びTNF- α 遊離抑制作用は次のようにして測定することができる。

(1) p38MAPK結合阻害活性の測定

25 p38MAPK結合阻害活性は、ヒト単球由来培養細胞であるTHP-1細胞のサイトゾール分画を使用して行った。すなわち、THP-1細胞をセルライセスバッファー(20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、1mM 塩化マグネシウム、1mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mM ペプスタチンA、1mM ロイペプチド、10mg/ml アプロチニン)に懸濁した後、水中で超音波処理した。その後、100,000Xgで1時間超遠心し、得られる上清液(サイトゾール分画)の蛋白濃度を測定し、サイトゾー

ル分画の蛋白濃度が 1 m g / m l となるようにセルライセスバッファーで希釈した後に、小分け分注し、使用時まで -8 0 °C で保存した。

結合阻害活性は、T H P - 1 細胞のサイトゾール分画 (1 0 0 μ g 蛋白量) と被験化合物を 1 5 °C で 3 0 分間インキュベートした後、ラジオリガンドとして 3 H - S B 2 0 2 1 9 0 (9 2 5 G B q / m m o l、アマシャム社製、英国) を 1. 1 1 K B q 添加し、1 5 °C で 3 時間反応させた。非特異的結合は、2 0 μ M の S B 2 0 3 5 8 0 を添加して測定した。遊離及び結合型放射性リガンドを分離するために、チャコール溶液 (1 % チャコール、0. 1 % デキストラン T - 7 0) を加えた後、1 5 分間氷冷し、遠心分離 (3, 0 0 0 r p m、1 0 分、4 °C) した。得られる上清中の放射活性は、液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

なお、ラジオリガンドとして用いた 3 H - S B 2 0 2 1 9 0 は、4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジ - 3 H - フェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾールであり、非特異的結合の測定のために添加した S B 2 0 3 5 8 0 は、4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) イミダゾールである。

本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

	<u>化 合 物</u>	<u>I C 5 0 (n M)</u>
20	実施例 1	6. 5
	実施例 4 5	2. 5 2
	実施例 4 9	4. 3 6

(2) L P S 誘発 T N F - α の遊離抑制作用の測定

25 マウスに被験化合物あるいは溶媒を経口投与し、所定時間経過した後にリポボリサッカライド (L P S) 5 μ g / k g を尾静脈から投与した。その 1 時間後に、マウスをエーテル麻酔下で開胸し、心臓から採血して血清を得た。血清は、測定時まで -2 0 °C で保存した。なお、血清サンプル中の T N F - α 濃度は市販の E

LISAkitを用いて測定した。この結果、本発明の実施例1の化合物は、30mg/kgの投与量で、投与6時間後のTNF- α の遊離を84%抑制した。また、投与9時間後でさえも64%の遊離抑制が見られた。

上記のとおり、本発明の前記式(I)の化合物又はその塩は、優れたp38MAPK結合障害活性を有しており、p38MAPキナーゼ阻害剤として、ヒト、その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与(例えば筋注、静注、直腸投与、経皮投与など)することができる。

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態(例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など)、半固体形態(例えば、坐剤、軟膏など)又は液体形態(例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど)のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。かかる製剤の製造の際に使用しうる無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形等に応じて変えることができるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1~50重量%の範囲内の濃度で、そして液体形態の場合には0.05~10重量%の範囲内の濃度で含有していることが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり、0.02~10mg/kg、好適には0.1~2mg/kgとすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医者の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能であ

る。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

5 実施例1

3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

(a) 1-フルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼンの合成

4-メチルピリダジン3.83gをテトラヒドロフラン(THF)40m1に10溶解し、アルゴン雰囲気下、-70°Cで2.0mol/1リチウムジイソプロピルアミド(LDA)ヘプタン-THF-エチルベンゼン溶液を滴下した後、室温にて30分攪拌した。次いで、エチル4-フルオロベンゾエート6.84gのTHF溶液40m1を-70°Cで滴下後、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、不溶物を濾過し酢酸エチルにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー60g(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、黄色結晶の標題化合物3.56g(収率:40%)を得た。

融点: 114.0~116.0°C

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 9.20~9.12(m, 2H), 8.05(dd, J=2.4Hz, 5.0Hz, 1H), 7.29~7.09(m, 2H), 4.30(s, 2H)
Mass, m/e: 216(M⁺), 123(base)

(b) 3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

1-フルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼン4gをTHF80m1に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール4.41gを加え、室温にて20時間攪拌した後、反応溶液を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール60m1に溶解し、ヒドラジン-水和物1.85gを加え、50°C

にて30分攪拌した後、反応溶液を減圧下留去し、10%アンモニア水を加えた。析出した結晶を濾取した後、エーテルで洗浄し、淡黄色結晶の標題化合物3. 5 3 g (収率: 79%)を得た。

融点: 216. 5~220. 0°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9. 14 (dd, $J=1. 3\text{ Hz}$, 2. 4 H z, 1 H), 9. 05 (dd, $J=1. 3\text{ Hz}$, 5. 3 H z, 1 H), 8. 42 , 8. 09 (s, 1 H), 7. 45~7. 25 (m, 5 H)
Mass, m/e: 240 (M $^+$, base)

実施例2

10 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

1-フルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼン584mgをTHF 10mlに溶解し、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール643mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去した後、残渣を15 エタノール10mlに溶解し、メチルヒドラジン249mgを加え、50°Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去した後、10%アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をエーテルにて結晶化した後、n-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、標題化合物99mg (収率: 14%)を得た。

20 融点: 107. 5~110. 0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9. 15~9. 10 (m, 1 H), 9. 01 (d d, $J=1. 3\text{ Hz}$, 5. 5 H z, 1 H), 7. 71 (s, 1 H), 7. 53~6. 95 (m, 5 H), 4. 01 (s, 3 H)

Mass, m/e: 254 (M $^+$, base)

実施例3

5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

実施例2で得られた母液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー 25 g (溶出溶媒, 酢酸エチル:メタノール=6:1) に付した。低極性画分より得られた黄色固体をエーテルで洗浄し、黄色粉末として 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール 46 mg を得た。また、高極性画分より得られた褐色粘稠性物質にエーテルを加えて晶析し、淡褐色固体として 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール 154 mg を得た。なお、これらの構造は¹H-NMRスペクトル (核オーバーハウザー効果実験) にて決定した。

融点: 158.5~161°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.00 (dd, J=1.1Hz, 2.4Hz, 1H), 8.95 (dd, J=1.1Hz, 5.6Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35~7.21 (m, 4H), 7.13 (dd, J=2.4Hz, 5.6Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)
Mass, m/e: 254 (M⁺, base)

実施例4

3(5)-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成
(a) 1,2-ジフルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼンの合成
4-メチルピリダジン 470 mg の THF 溶液 20 mL に、アルゴン雰囲気下、-60°C 以下で 2.0 mol / 1 L D A ヘプタン-THF-エチルベンゼン溶液 2.75 mL を滴下し、1 時間攪拌した。次いで、3,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド 1.11 g の THF 溶液 10 mL を滴下し、1 時間攪拌した後、2.0 mol / 1 塩酸 2.75 mL を滴下した。さらに、徐々に温度を上げ、室温になったところで酢酸エチル 60 mL を加え、飽和食塩水 10 mL で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50 g (溶出溶媒、酢酸エチル:メタノール=9:1) にて精製し、黄色粉末の標題化合物 920 mg (収率: 79%) を得た。

融点: 136~139°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 18 (dd, J=1. 1Hz, 5. 1Hz, 1H), 9. 19~9. 09 (m, 1H), 7. 90~7. 76 (m, 2H), 7. 41 (dd, J=2. 4Hz, 5. 1Hz, 1H), 7. 37~7. 28 (m, 1H), 4. 29 (s, 2H)

5 Mass, m/e : 234 (M⁺), 141 (base)

(b) 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

1, 2-ジフルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼンを用い、実施例1 (b) 工程と同様に処理して、標題化合物を合成した。

10 融点: 190. 5~191. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 16 (dd, J=1. 2Hz, 2. 5Hz, 1H), 9. 10 (dd, J=1. 2Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 93 (s, 1H), 7. 33 (dd, J=2. 5Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 32~7. 12 (m, 3H)

15 Mass, m/e : 258 (M⁺, base)

実施例5

3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

実施例2と同様にして、標題化合物を合成した。

20 融点: 150. 5~151°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 13 (dd, J=1. 2Hz, 2. 1Hz, 1H), 9. 06 (dd, J=1. 2Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 71 (s, 1H), 7. 35~7. 29 (m, 1H), 7. 27 (J=2. 1Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 21~7. 09 (m, 2H), 4. 02 (s, 3H)

25 Mass, m/e : 272 (M⁺, base)

実施例1及び実施例2と同様にして、以下の実施例6~21及び実施例23~39の化合物を合成した。

実施例6

3-(5)-フェニル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 180.7~182.6°C

1H-NMR (CDCl₃) δ: 9.16 (dd, J=1.1Hz, 2.4Hz, 1H), 9.03 (dd, J=1.1Hz, 5.5Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.33 (dd, J=2.4Hz, 5.5Hz, 1H)

Mass, m/e: 222 (M⁺, base)

実施例7

10 1-メチル-3-フェニル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

1H-NMR (CDCl₃) δ: 9.14 (dd, J=1.3Hz, 2.4Hz, 1H), 8.99 (dd, J=1.3Hz, 5.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.30~7.21 (m, 1H), 4.02 (s, 3H)

15 Mass, m/e: 236 (M⁺, base)

実施例8

3-(5)-(2-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 164.8~166.4°C

1H-NMR (CDCl₃) δ: 11.18 (bs, 1H), 9.14 (dd, J=1.3Hz, 2.4Hz, 1H), 9.05 (dd, J=1.3Hz, 5.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58~7.04 (m, 5H)

Mass, m/e: 240 (M⁺, base)

実施例9

3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 136.8~140.4°C

1H-NMR (CDCl₃) δ: 9.09 (dd, J=1.1Hz, 2.5Hz, 1H), 8.98 (dd, J=1.1Hz, 5.5Hz, 1H), 7.79 (s,

, 1 H), 7. 61~6. 98 (m, 5 H), 4. 04 (s, 3 H)

Mass, m/e : 254 (M⁺, base)

実施例10

3-(5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

5 融点: 172. 3~174. 2°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 17 (dd, J = 1. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 9. 07 (dd, J = 1. 1 Hz, 5. 6 Hz, 1 H), 7. 93 (s, 1 H), 7. 47~7. 12 (m, 5 H)

Mass, m/e : 240 (M⁺, base)

10 実施例11

3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 96. 6~101. 8°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 14 (dd, J = 1. 3 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 9. 03 (dd, J = 1. 3 Hz, 5. 5 Hz, 1 H), 7. 70 (s, 1 H), 7. 31~7. 00 (m, 5 H), 4. 02 (s, 3 H)

Mass, m/e : 254 (M⁺, base)

実施例12

3-(5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

20 融点: 203. 3~205. 6°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 15~9. 02 (m, 2 H), 7. 98 (s, 1 H), 7. 58~6. 81 (m, 4 H)

Mass, m/e : 258 (M⁺, base)

25 実施例13

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 136. 0~139. 4°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 11~8. 97 (m, 2H), 7. 78 (s, 1H), 7. 56~6. 74 (m, 4H), 4. 04 (s, 3H)
Mass, m/e : 272 (M⁺, base)

実施例14

5 3-(5)-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 173. 0~174. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 09~9. 05 (m, 1H), 8. 99 (d d, J=1. 2Hz, 5. 4Hz, 1H), 8. 04 (s, 1H), 7. 57~7. 14 (m, 5H)

10 Mass, m/e : 256 (M⁺, base)

実施例15

3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 152. 0~155. 0°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 06 (dd, J=1. 3Hz, 2. 5Hz, 1H), 8. 94 (dd, J=1. 0Hz, 5. 4Hz, 1H), 7. 86 (s, 1H), 7. 48~7. 45 (m, 2H), 7. 43~7. 35 (m, 2H), 7. 07 (dd, J=2. 5Hz, 5. 4Hz, 1H), 4. 06 (s, 3H)

20 Mass, m/e : 270 (M⁺, base)

実施例16

3-(5)-(4-プロモフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 223. 0~225. 0°C

18 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 9. 12 (dd, J=1. 2Hz, 2. 5Hz, 1H), 9. 01 (dd, J=1. 3Hz, 5. 5Hz, 1H), 8. 20 (bs, 1H), 7. 63 (d, J=6. 8Hz, 2H), 7. 57 (dd, J=2. 5Hz, 6. 6Hz, 1H), 7. 38 (d, J=6. 5Hz, 2H)

Mass, m/e : 302 (M⁺+2), 300 (M⁺, base)

実施例 17

3-(4-プロモフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 121.7~122.1°C

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 9.14 (m, 1H), 9.04 (dd, J=0.9 Hz, 5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.27~7.25 (m, 1H), 4.02 (s, 3H)

Mass, m/e: 316 (M⁺+2), 314 (M⁺, base)

実施例 18

10 3(5)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 176.5~177.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (dd, J=1.3 Hz, 2.6 Hz, 1H), 9.12 (dd, J=1.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.6 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.9 Hz, 8.4 Hz, 1H)

Mass, m/e: 290 (M⁺, base)

実施例 19

20 3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 147.0~150.0°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.15 (dd, J=1.3 Hz, 2.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J=1.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.6 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.9 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

Mass, m/e: 304 (M⁺, base)

実施例20

3-(5)- (4-ベンジルオキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 174.5~176°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.14 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 2.5Hz, 1H), 9.05 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 8.60 ~7.90 (bs, 1H), 7.53~7.30 (m, 8H), 7.11 (bs, 2H), 5.16 (s, 2H)
 Mass, m/e : 328 (M^+), 91 (base)

10 実施例21

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 142~144°C

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.09 (dd, $J=1.0\text{Hz}$, 2.3Hz, 1H), 9.05 (dd, $J=1.0\text{Hz}$, 5.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52~7.25 (m, 8H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)
 Mass, m/e : 342 (M^+), 91 (base)

実施例22

20 3-(5)-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

3-(5)-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール 50mg をエタノール 30mL に溶解し、これに 5% パラジウム炭素 50mg を加え、水素雰囲気下、常圧室温で攪拌した。24時間後、セライトを用いて濾過し、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて晶析し、白色粉末の標題化合物 26mg (収率: 73%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.14 (dd, $J=1.1\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 9.03 (dd, $J=1.1\text{Hz}$, 5.5Hz, 1H), 8.18

(s, 1 H), 7.46 (dd, J=2.4 Hz, 5.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H)
Mass, m/e : 238 (M⁺, base)

実施例23

5 3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10~9.00 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=2.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H)

Mass, m/e : 252 (M⁺, base)

実施例24

3(5)-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 182.5~185.8°C

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.14 (m, 1 H), 9.05 (dd, J=1.2 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 8.40 (s, 0.5 H), 8.07 (s, 0.5 H), 7.49~7.43 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 3.82 (s, 1.5 H), 3.80 (s, 1.5 H)
Mass, m/e : 252 (M⁺, base)

実施例25

3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 154.9~157.0°C

19 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.14 (dd, J=1.1 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J=1.3 Hz, 5.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.36 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.28~7.26 (m, 1 H), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H)

Mass, m/e : 266 (M⁺, base)

実施例26

3-(5)-(3-メトキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 163.3~165.0°C

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.18 (dd, J=1.3Hz, 2.2Hz, 1H), 9.05 (dd, J=1.3Hz, 5.4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39~7.32 (m, 3H), 7.00~6.95 (m, 3H), 3.79 (s, 3H)

Mass, m/e : 252 (M⁺, base)

10 実施例27

3-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.15 (dd, J=1.1Hz, 2.4Hz, 1H), 9.00 (dd, J=1.1Hz, 5.5Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29~7.27 (m, 2H), 7.00~6.92 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)

Mass, m/e : 266 (M⁺), 94 (base)

実施例28

3-(5)-(2-メトキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

20 融点: 194.6~196.4°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.14 (dd, J=1.3Hz, 2.3Hz, 1H), 9.04 (dd, J=1.3Hz, 5.5Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46~7.42 (m, 1H), 7.35 (dd, J=2.3Hz, 5.5Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.04~6.99 (m, 2H), 25 3.75 (s, 3H)

Mass, m/e : 252 (M⁺, base)

実施例29

3-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾ

ール

融点: 179. 8~182. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 07 (dd, J=1. 3Hz, 2. 2Hz, 1H), 8. 94 (dd, J=1. 1Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 47 (d 5 d, J=1. 7Hz, 7. 4Hz, 1H), 7. 41 (m, 1H), 7. 15 (dd, J=2. 4Hz, 5. 5Hz, 2H), 7. 09~7. 05 (m, 1H), 6. 90 (m, 1H), 4. 03 (s, 3H), 3. 46 (s, 3H)
Mass, m/e: 266 (M⁺, base)

実施例30

10 4-(4-ピリダジニル)-3(5)-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール

融点: 203. 5~208. 5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9. 15 (d, J=1. 0Hz, 1H), 9. 07 (d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 44, 8. 13 (s, 1H), 7. 15 15 7. 6~7. 68 (m, 4H), 7. 45 (s, 1H)

Mass, m/e: 290 (M⁺, base)

実施例31

1-メチル-4-(4-ピリダジニル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール

20 融点: 108. 0~109. 0°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 14 (dd, J=1. 3Hz, 2. 2Hz, 1H), 9. 04 (dd, J=1. 3Hz, 2. 2Hz, 1H), 7. 82 (s, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 65 (d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 55 (d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 49 (t, J=7. 6Hz, 1H), 7. 25 (dd, J=2. 2Hz, 5. 4Hz, 1H), 4. 05 (s, 3H)
25)

Mass, m/e: 304 (M⁺, base)

実施例32

3 (5) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル)

ピラゾール

融点: 200. 9~203. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 17 (dd, J=1. 3Hz, 2. 4Hz, 5. 1H), 9. 05 (dd, J=1. 3Hz, 5. 4Hz, 1H), 7. 90 (s, 1H), 7. 37 (dd, J=2. 4Hz, 5. 4Hz, 1H), 6. 89~6. 86 (m, 3H), 6. 04 (s, 2H)
Mass, m/e: 266 (M⁺, base)

実施例3 3

10 1-メチル-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

融点: 179. 4~182. 7°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 13 (dd, J=1. 3Hz, 2. 4Hz, 1H), 9. 01 (dd, J=1. 3Hz, 5. 4Hz, 1H), 7. 68 (s, 1H), 7. 33~7. 27 (m, 1H), 6. 94~6. 74 (m, 3H), 5. 99 (s, 2H), 4. 00 (s, 3H)
Mass, m/e: 280 (M⁺, base)

実施例3 4

20 3 (5) - (4-ジメチルアミノフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

融点: 195. 4~199. 9°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 22~9. 17 (m, 1H), 9. 06~8. 97 (m, 1H), 7. 89 (s, 1H), 7. 43~7. 20 (m, 3H), 6. 73 (d, J=9. 0Hz, 2H), 3. 02 (s, 6H)
Mass, m/e: 265 (M⁺, base)

実施例3 5

3 - (4-ジメチルアミノフェニル) - 1-メチル-4 - (4-ピリダジニル)
ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 16 (dd, J=1. 3Hz, 2. 4Hz, 1H), 8. 97 (dd, J=1. 3Hz, 5. 5Hz, 1H), 7. 66 (s, 1H), 7. 35~7. 20 (m, 3H), 6. 70 (d, J=9. 0Hz, 2H), 3. 99 (s, 3H), 2. 98 (s, 6H)

5 Mass, m/e: 279 (M⁺, base)

実施例3 6

3 (5) - [1 - (4-フルオロナフチル)] - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

融点: 189. 8~192. 2°C

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 02 (dd, J=1. 1Hz, 2. 5Hz, 1H), 8. 84 (dd, J=1. 1Hz, 5. 4Hz, 1H), 8. 28~8. 14 (m, 2H), 7. 69~7. 12 (m, 5H), 7. 03 (dd, J=2. 5Hz, 5. 4Hz, 1H)

Mass, m/e: 290 (M⁺, base)

実施例3 7

3 - [1 - (4-フルオロナフチル)] - 1 - メチル - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 02 (dd, J=1. 1Hz, 2. 4Hz, 1H), 8. 77 (dd, J=1. 1Hz, 5. 5Hz, 1H), 8. 24~8. 13 (m, 1H), 7. 96 (s, 1H), 7. 76~7. 07 (m, 5H), 6. 88 (dd, J=2. 4Hz, 5. 5Hz, 1H), 4. 10 (s, 3H)

Mass, m/e: 304 (M⁺, base)

実施例3 8

20 4 - (4-ピリダジニル) - 3 (5) - (3-ピリジル) ピラゾール

融点: 195. 4~199. 8°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 18 (dd, J=1. 1Hz, 2. 4Hz, 1H), 9. 08 (dd, J=1. 1Hz, 5. 5Hz, 1H), 8. 77 (d

d, J = 0. 8 Hz, 2. 3 Hz, 1 H), 8. 67 (dd, J = 1. 8 Hz, 4. 8 Hz, 1 H), 7. 98 (s, 1 H), 7. 83~7. 70 (m, 1 H), 7. 43~7. 28 (m, 2 H)

Mass, m/e : 223 (M⁺, base)

5 実施例39

1-メチル-4-(4-ピリダジニル)-3-(3-ピリジル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 14 (dd, J = 1. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 9. 04 (dd, J = 1. 1 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 8. 73 (d d, J = 0. 9 Hz, 2. 2 Hz, 1 H), 8. 64 (dd, J = 1. 8 Hz, 4. 8 Hz, 1 H), 7. 81~7. 68 (m, 2 H), 7. 39~7. 20 (m, 2 H), 4. 04 (s, 3 H)

Mass, m/e : 237 (M⁺, base)

実施例40

3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(3-メトキシピリダジニル)]

15 ピラゾールの合成

(a) 3-メトキシ-4-メチルピリダジンの合成

3-クロル-4-メチルピリダジン 300 mg (Chem. Pharm. Bull., Vol. 5, 229 (1957)) をメタノール 10 ml に溶解後、ナトリウムメトキシド 243 mg を加え、15時間加熱還流した。反応溶液を減圧下留去し、残渣に水を加えクロロホルムにて抽出した。クロロホルム抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 20 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、淡黄色油状物の標題化合物 263 mg (収率: 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 64 (d, J = 4. 6 Hz, 1 H), 7. 15 (dd, J = 1. 0 Hz, 4. 6 Hz, 1 H), 4. 15 (s, 3 H), 2. 22 (d, J = 1. 0, 3 H)

Mass, m/e : 124 (M⁺), 65 (base)

(b) 3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(3-メトキシピリダ

ジニル)] ピラゾールの合成

3-メトキシ-4-メチルピリダジンを用い、実施例1と同様に処理して、標題化合物を合成した。

融点：181.5～183.5°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.71 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 8.11, 7.80 (s, 1H), 7.36～7.12 (m, 5H), 3.50, 3.82 (s, 3H)

Mass, m/e : 270 (M $^+$, base)

実施例41

10 3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-[5-(3-メトキシピリダジニル)]ピラゾールの合成

(a) 3-メトキシ-5-メチルピリダジンの合成

3-クロル-5-メチルピリダジン 296 mg (Chem. Pharm. Bull., Vol. 5, 229 (1957)) をメタノール 10 ml に溶解後、ナトリウムメトキシド 373 mg を加え、1時間加熱還流した。反応溶液を減圧下留去し、残渣に水を加えクロロホルムにて抽出した。クロロホルム抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 25 g (溶出溶媒、クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製し、淡黄色油状物の標題化合物 180 mg (収率：63%)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.67 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 124 (M $^+$), 53 (base)

25 (b) 3(5)-(4-フルオロフェニル)-4-[5-(3-メトキシピリダジニル)]ピラゾールの合成

3-メトキシ-5-メチルピリダジンを用い、実施例1と同様に処理して、標題化合物を合成した。

融点：182.5～184.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45~7.40 (m, 2H), 7.16~7.11 (m, 2H), 6.83 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H)
Mass, m/e: 270 (M⁺), 269 (base)

5 実施例4 2

3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

1-フルオロ-4-(4-ピリダジニルアセチル)ベンゼン313mgをTHF 8mlに溶解後、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール345mgを加え、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去した後、得られた残渣をエタノール8mlに溶解し、2-ヒドロキシエチルヒドラジン220mgを加え、50℃にて30分攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、10%アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物12mg(収率:3%)を得た。

融点: 176.0~179.5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.13 (dd, J=1.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 9.03 (dd, J=1.0 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (dd, J=5.4 Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=2.1 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.36 (t, J=5.0, 2H), 4.12 (dd, J=5.0 Hz, 9.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J=5.0 Hz, 1H)
Mass, m/e: 294 (M⁺, base)

25 実施例4 3

3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラ

ゾール 2.03 mg を THF 2.0 ml に溶解後、アルゴン雰囲気下、-60°C 以下で 1.56 mol / 1 ブチルリチウムヘキサン溶液 0.59 ml を滴下し、1 時間攪拌した。次いで、3-フェニルプロピオンアルデヒド 1.39 mg の THF 溶液 2 ml を滴下した。徐々に温度を上げ、室温になったところで、水 1.0 ml を加え、エーテル 5.0 ml で抽出した。有機層を飽和食塩水 1.0 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 2.0 g (溶出溶媒、酢酸エチル) にて精製し、淡黄色粉末の標題化合物 1.59 mg (収率: 51%) を得た。

融点: 186~187.5°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.82 (m, 1H), 8.63 (m, 1H),
7.31~7.12 (m, 7H), 7.01~6.93 (m, 2H), 6.80
~6.85 (m, 1H), 4.70~4.80 (m, 1H), 4.04 (s, 3
H), 3.57~3.35 (bs, 1H), 2.90~2.65 (m, 2H),
2.47~2.34 (m, 1H), 2.05~1.94 (m, 1H)

15 Mass, m/e: 388 (M⁺), 284 (base)

実施例 4-4

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(3-フェニル-1-プロペニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール 1.30 mg および 4-トルエンスルホン酸-水和物 1.42 mg にトルエン 5 ml を加え、24 時間加熱還流し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチル 2.0 ml で 2 回抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水 1.0 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 2.0 g (溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) に付し、得られた粘稠性物質にエーテル-ヘキサンを加えて晶析し、淡褐色固体物の標題化合物 0.98 mg (収率: 78%) を得た。

融点: 115~116°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 04 (d d, J = 1. 1 Hz, 2. 2 Hz, 1 H), 8. 99 (d d, J = 1. 1 Hz, 5. 5 Hz, 1 H), 7. 36~7. 22 (m, 5 H), 7. 20 (d d, J = 2. 2 Hz, 5. 5 Hz, 1 H), 7. 17~7. 12 (m, 2 H), 7. 04~6. 95 (m, 2 H), 6. 26 (d t, J = 1. 5 Hz, 16. 1 Hz, 1 H), 6. 05 (d t, J = 6. 6 Hz, 16. 1 Hz, 1 H), 3. 94 (s, 3 H), 3. 53 (d, J = 6. 6 Hz, 2 H)

Mass, m/e : 370 (M⁺, base)

実施例4 5

10 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(3-フェニルプロピル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成
 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(3-フェニル-1-プロペニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール 6.6 mg をエタノール 10 mL に溶解後、5%パラジウム炭素 5.0 mg を加え、水素雰囲気下、常圧室温で攪拌した。18時間後、セライトを用いて濾過し、減圧下溶媒を留去し、無色固形物の標題化合物 5.8 mg (収率: 73%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 00 (d d, J = 1. 1 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 8. 95 (d d, J = 1. 3 Hz, 2. 2 Hz, 1 H), 7. 33~7. 20 (m, 5 H), 7. 15~7. 09 (m, 2 H), 7. 07 (d d, J = 2. 2 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 7. 03~6. 95 (m, 2 H), 3. 84 (s, 3 H), 2. 67 (t, J = 8. 3 Hz, 2 H), 2. 66 (t, J = 6. 9 Hz, 2 H), 1. 97~1. 86 (m, 2 H)

Mass, m/e : 372 (M⁺), 268 (base)

実施例4 6

20 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成
 (a) 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノピラゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルピラゾール1. 3 g をピリジン20m1に溶解し、室温にてフェニルアセチルクロライド2. 6m1 を滴下した。油浴中、100°Cにて一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮し、蒸留水 を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減 5 壓下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー70g (溶出 溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1~30:1) にて精製した後、結 晶残渣をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、標題化合物1. 4 g (収率: 6 8%)を得た。

融点: 176. 3~177. 0°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7. 68 (dd, J=5. 6Hz, 8. 7Hz, 2H), 7. 46~7. 36 (m, 5H), 7. 04 (t, J=8. 7Hz, 2H), 6. 48 (s, 1H), 3. 80 (s, 2H), 3. 59 (s, 3H)
Mass, m/e: 309 (M⁺), 191 (base)
(b) 4-[4-(1, 4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリダジニル)]

15 -3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(フェニルアセチルアミノ) ピラゾールの合成
3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(フェニルアセチルアミノ) ピラゾール250mg及びピリダジン0. 59m1を塩化メチレン20m1に溶 解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル0. 39m1を滴下した。室温で1. 5時間攪 20 担した後、反応溶液に水を加え塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸マ グネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー30g (溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エ チル) にて精製し、標題化合物295mg (収率: 79%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7. 41~7. 28 (m, 7H), 7. 08 (t, J=8. 7Hz, 2H), 6. 74 (t, J=2. 4Hz, 1H), 6. 62 (s, 1H), 4. 84 (dt, J=2. 9Hz, 8. 3Hz, 1H), 4. 44 (q, J=7. 1Hz, 2H), 4. 09 (dd, J=2. 2Hz, 5. 1Hz, 1H), 3. 71 (s, 2H), 3. 66 (s, 3H), 1. 42 (t,

$J = 7, 1 \text{ Hz}, 3 \text{ H}$)

Mass, m/e: 461 (M⁺), 388 (base)

(c) 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

5 4-[4-(1, 4-ジヒドロ-1-エトキシカルボニルピリダジニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(フェニルアセチルアミノ)ピラゾール 290 mg、硫黄 14.1 mg をテカリーン 1.5 ml に懸濁した後、170°C
にて 2.5 時間加熱環流した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50
10 g (溶出溶媒、クロロホルム～クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて精製
し、標題化合物 183 mg (収率: 75%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.78~8.74 (m, 1 H), 8.64~
8.63 (m, 1 H), 8.26~8.10 (m, 1 H), 7.36 (s, 5 H)
, 7.31~7.26 (m, 1 H), 7.02~6.98 (m, 3 H), 3.
85 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.68 (bs, 1 H)

15 Mass, m/e: 387 (M⁺), 91 (base)

実施例 4.6 と同様にして、以下の実施例 4.7~4.9 の化合物を合成した。

実施例 4.7

5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-
20 1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.90 (m, 1 H), 8.79 (m, 1 H)
, 7.49~7.38 (m, 2 H), 7.31~7.28 (m, 4 H), 7.1
3 (dd, J = 2.4 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 3.
96 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.61 (bs, 1 H)

25 Mass, m/e: 423 (M⁺+2), 421 (M⁺), 269 (base)

実施例 4.8

1-メチル-3-フェニル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 76 (dd, J=1. 3 Hz, 5. 3 Hz, 1 H), 8. 64~8. 63 (m, 1 H), 7. 35 (s, 5 H), 7. 30 (s, 5 H), 7. 00 (dd, J=2. 4 Hz, 5. 3 Hz, 1 H), 3. 84 (s, 2 H), 3. 75 (s, 3 H), 1. 60 (bs, 1 H)

5 Mass, m/e : 369 (M⁺), 91 (base)

実施例49

3-(4-クロロフェニル)-5-(2-クロロフェニルアセチルアミノ)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 239. 5~241. 0°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10. 32 (s, 1 H), 9. 13 (dd, J=1. 1 Hz, 5. 1 Hz, 1 H), 8. 98~8. 97 (m, 1 H), 7. 43~7. 27 (m, 9 H), 3. 88 (s, 2 H), 3. 75 (s, 3 H)
Mass, m/e : 441 (M⁺+4), 439 (M⁺+2), 437 (M⁺), 125 (base)

15 実施例50

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル懸濁液)14 mgのTHF 5 ml懸濁液に、氷冷下、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-フェニルアセチ

20 ルアミノ-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール139 mgのTHF溶液5 mlを滴下し、30分攪拌した。同温にてヨウ化メチル0. 022 mlを滴下し、2時間攪拌した後、反応溶液に水を加えジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製し、標

25 題化合物40 mg(収率: 28%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 05 (dd, J=1. 3 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 8. 89 (dd, J=1. 3 Hz, 2. 2 Hz, 1 H), 7. 41~7. 38 (m, 2 H), 7. 24~7. 23 (m, 4 H), 7. 10 (t, J=

8. 8 Hz, 2 H), 7. 01 (dd, $J = 2.6$ Hz, 5. 4 Hz, 1 H),
 6. 92~6. 90 (m, 1 H), 3. 39 (s, 3 H), 3. 37 (m, 2 H)
), 3. 25 (s, 3 H)

Mass, m/e: 401 (M⁺), 91 (base)

5 実施例 5 1

3 (5) - (4-フルオロフェニル) - 5 (3) - メチル - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾールの合成

(a) 1 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3 - プタンジオンの合成

水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液) 12. 0 g をヘキサン 60
 10 ml で洗浄後、THF 130 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、酢酸エチル 29
 . 3 ml、エタノール 5 滴、4' - フルオロアセトフェノン 21. 0 g、ジベン
 ゾ - 18 - クラウン - 6 (0. 86 g) の順に添加し、室温で 50 分攪拌した後
 、2 時間加熱還流した。反応溶液に 10% 硫酸水溶液 100 ml を加え、酢酸エ
 チルにて抽出した。その有機層を、水、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
 15 ウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた結晶残渣をジエチルエーテル - ヘキサ
 ン溶媒にて再結晶し、標題化合物 25. 1 g (収率: 93%) を得た。

融点: 46. 0~47. 4°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 00~7. 87 (m, 2 H), 7. 16~7
 . 10 (m, 2 H), 6. 13 (s, 2 H), 2. 19 (s, 3 H)

20 Mass, m/e: 176 (M⁺, base)

(b) 3 (5) - (4-フルオロフェニル) - 5 (3) - メチルピラゾールの合
 成

1 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3 - プタンジオンと中性アルミナ 63.
 0 g を混合した。氷冷下ヒドラジン - 水和物 68 ml を滴下し、室温にて 4 時間
 25 攪拌した。反応残渣にクロロホルムを加え、セライトでろ過後、ろ液を水洗し、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた結晶残渣をジエチル
 エーテル - ヘキサン溶媒で洗浄し、標題化合物 17. 7 g (収率: 72%) を得
 た。

融点: 110. 6~112. 1°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 68 (dd, J=5. 5Hz, 8. 4Hz, 2H), 7. 06 (m, 2H), 6. 29 (s, 1H), 2. 32 (s, 3H)
Mass, m/e: 176 (M⁺, base)

5 (c) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-メチルピラゾールの合成

水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) 1. 0 g のジメチルホルムアミド懸濁液 50mL に、氷冷下、3(5)-(4-フルオロフェニル)-5-(3)-メチルピラゾール 4. 0 g のジメチルホルムアミド溶液 50mL を滴下し 10 、30分攪拌した。氷冷下、4-メトキシベンジルクロライド 3. 39mL を滴下後、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に氷水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し標題化合物 6. 3 g (収率: 95%) を得た。

融点: 71. 6~75. 9°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 77~7. 73 (m, 2H), 7. 10~7. 03 (m, 4H), 6. 86~6. 82 (m, 2H), 6. 30 (s, 1H), 5. 25 (s, 2H), 3. 77 (s, 3H), 2. 21 (s, 3H)
Mass, m/e: 296 (M⁺), 121 (base)

(d) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾールの合成

3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-メチルピラゾールを用い、実施例4. 6の (b) 及び (c) 工程と同様に処理して、標題化合物を合成した。

融点: 173. 3~174. 4°C

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9. 09 (dd, J=1. 3Hz, 5. 4Hz, 1H), 9. 01 (dd, J=1. 3Hz, 2. 6Hz, 1H), 7. 37~7. 33 (m, 2H), 7. 23~7. 20 (m, 3H), 7. 02 (t, J=8. 6Hz, 2H), 6. 90 (d, J=8. 6Hz, 2H), 5. 34 (s, 2H), 3. 80 (s

, 3 H), 2. 29 (s, 3 H)

Mass, m/e : 374 (M⁺), 121 (base)

(e) 3 (5) - (4-フルオロフェニル) - 5 (3) - メチル - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾールの合成

5 3 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 5 - メチル
- 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール 155 mg のクロロホルム溶液 7 ml に、
アニソール 0. 1 ml、トリフルオロメタンスルホン酸 1 ml を加え、油浴中 6
5 °C にて 6 時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出
した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、結晶残渣を TL
10 C (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、標題化合物
29 mg (収率 : 28 %) を得た。

融点 : 192. 1 ~ 200. 8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 16 ~ 9. 00 (m, 2 H), 7. 58 ~ 6.
89 (m, 5 H), 2. 42 (s, 3 H)

15 Mass, m/e : 254 (M⁺, base)

実施例 1 及び実施例 2 と同様にして、以下の実施例 52 ~ 62 の化合物を合成
した。

実施例 52

20 3 (5) - (3-プロモフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール
融点 : 206. 5 ~ 211. 0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9. 14 (s, 1 H), 9. 07 (d, J =
5. 4 Hz, 1 H), 8. 41, 8. 08 (s, 1 H), 7. 70 ~ 7. 55 (m,
2 H), 7. 55 ~ 7. 30 (m, 3 H)

25 Mass, m/e : 300 (M⁺), 140 (base)

実施例 53

3 - (3-プロモフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾー
ル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 16~9. 13 (m, 1H), 9. 04 (d, J = 5. 5 Hz, 1H), 7. 72 (s, 1H), 7. 69 (t, J = 1. 7 Hz, 1H), 7. 55~7. 51 (m, 1H), 7. 31~7. 21 (m, 3H), 4. 03 (s, 3H)

5 Mass, m/e : 314 (M⁺, base)

実施例5 4

3 (5) - (3-クロロフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

融点: 207~209°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13. 5 (bs, 1H), 9. 14 (dd, J = 1. 2 Hz, 2. 5 Hz, 1H), 9. 08 (dd, J = 1. 2 Hz, 5. 4 Hz, 1H), 8. 42 (bs, 0. 8H), 8. 09 (bs, 0. 2H), 7. 70~7. 20 (m, 5H)

Mass, m/e : 256 (M⁺, base)

実施例5 5

15 3 - (3-クロロフェニル) - 1-メチル - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 15 (dd, J = 1. 3 Hz, 2. 5 Hz, 1H), 9. 05 (dd, J = 1. 3 Hz, 5. 4 Hz, 1H), 7. 73 (s, 1H), 7. 52 (m, 1H), 7. 40~7. 20 (m, 4H), 4. 04 (s, 20 3H)

Mass, m/e : 270 (M⁺, base)

実施例5 6

3 (5) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 4 - (4-ピリダジニル) ピラゾール

25 融点: 211. 5~212. 5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13. 6 (bs, 1H), 9. 17 (dd, J = 1. 0 Hz, 2. 4 Hz, 1H), 9. 08 (m, 1H), 8. 43, (s, 0. 7H), 8. 10 (bs, 0. 3H), 7. 80~7. 30 (m, 4H)

Mass, m/e : 274 (M⁺, base)

実施例 57

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

5 融点: 162.5~163.5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.13 (dd, J=1.3Hz, 2.5Hz, 1H), 9.09 (dd, J=1.3Hz, 5.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.3Hz, 7.3Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 3.95 (s, 3H)

10 Mass, m/e : 288 (M⁺, base)

実施例 58

3-(4-フルオロフェニル)-1-プロパルギル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 103.6~107.4°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.30~9.00 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.70~6.90 (m, 5H), 5.04 (d, J=2.6Hz, 2H), 2.62 (t, J=2.6Hz, 1H)

Mass, m/e : 278 (M⁺, base)

実施例 59

20 3(5)-[5-(2-メトキシピリジル)]-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 178.5~180°C

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.60 (bs, 0.3H), 13.50 (bs, 0.7H), 9.18 (m, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.44 (d, J=1.5Hz, 0.7H), 8.28 (d, J=2.0Hz, 0.3H), 8.21 (d, J=2.4Hz, 0.7H), 8.11 (d, J=1.5Hz, 0.3H), 7.76 (dd, J=2.0Hz, 8.5Hz, 0.3H), 7.73 (dd, J=2.4Hz, 8.6Hz, 0.7H), 7.50 (dd, J=

2. 4 Hz, 5. 4 Hz, 0. 3 H), 7. 45 (dd, J = 2. 4 Hz, 5. 4 Hz, 0. 7 H), 6. 96 (d, J = 8. 5 Hz, 0. 3 H), 6. 88 (d, J = 8. 6 Hz, 0. 7 H), 3. 92 (s, 0. 9 H), 3. 89 (s, 2. 1 H)

5 Mass, m/e : 253 (M⁺, base)

実施例 6 0

3-[5-(2-メトキシピリジル)]-1-メチル-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 119~121°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9. 12 (dd, J = 1. 3 Hz, 2. 5 Hz, 1 H), 9. 08 (dd, J = 1. 3 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 8. 37 (s, 1 H), 8. 18 (dd, J = 0. 6 Hz, 2. 2 Hz, 1 H), 7. 70 (dd, J = 2. 2 Hz, 8. 6 Hz, 1 H), 7. 43 (dd, J = 2. 5 Hz, 5. 4 Hz, 1 H), 6. 87 (dd, J = 0. 6 Hz, 8. 6 Hz, 1 H), 3. 95 (s, 3 H), 3. 89 (s, 3 H)

15 Mass, m/e : 267 (M⁺, base)

実施例 6 1

3(5)-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

20 融点: 156. 0~159. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 18 (dd, J = 1. 3 Hz, 2. 6 Hz, 1 H), 9. 08 (dd, J = 1. 3 Hz, 5. 5 Hz, 1 H), 7. 95 (s, 1 H), 7. 47 (t, J = 8. 0 Hz, 1 H), 7. 37~7. 32 (m, 4 H)

25 Mass, m/e : 306 (M⁺, base)

実施例 6 2

1-メチル-4-(4-ピリダジニル)-3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 15 (d d, J=1. 3Hz, 2. 4Hz, 1H), 9. 08~9. 03 (m, 1H), 7. 73 (s, 1H), 7. 45~7. 23 (m, 5H), 4. 04 (s, 3H)
Mass, m/e : 320 (M⁺, base)

5

実施例51と同様にして、以下の実施例63~64の化合物を合成した。

実施例63

3(5)-シクロプロピル-5(3)-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

10 融点: 208. 5~209. 5°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 19 (d d, J=1. 4Hz, 2. 2Hz, 1H), 9. 10 (d d, J=1. 1Hz, 5. 1Hz, 1H), 7. 38 (d d, J=2. 2Hz, 5. 3Hz, 1H), 7. 32 (d d, J=5. 3Hz, 8. 5Hz, 2H), 7. 06 (t, J=8. 5Hz, 2H), 1. 95~1.

15 9. 1 (m, 1H), 1. 67 (b s, 1H), 1. 07~1. 02 (m, 2H), 0. 90~0. 86 (m, 2H)

Mass, m/e : 280 (M⁺, base)

実施例64

3(5)-エチル-5(3)-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリダジニル)ピラゾール

融点: 172. 2~173. 3°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9. 19 (d d, J=1. 3Hz, 5. 3Hz, 1H), 9. 05 (d d, J=1. 3Hz, 2. 4Hz, 1H), 7. 33~7. 25 (m, 4H), 7. 05 (t, J=8. 6Hz, 2H), 2. 80 (q, J=7. 7Hz, 2H), 1. 30 (t, J=7. 7Hz, 3H)

Mass, m/e : 268 (M⁺, base)

次に本発明の化合物を含有する薬剤例を示す。

製剤例A：錠剤

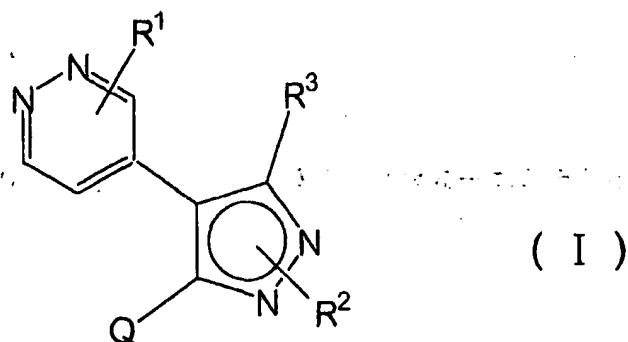
錠剤：

	<u>m g /錠</u>
活性成分	3 0. 0
5 でん粉	5. 0
乳糖	1 3 2. 0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	1 0. 0
タルク	1. 0
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>2. 0</u>
10	1 8 0. 0

活性成分を70ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000ミクロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

請求の範囲

1. 式



5 式中、

Qはアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい）又はヘテロアリール基を表わし、

10 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アラルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキルチオ基を表わし、
 R^2 は水素原子、低級アルキニル基又は場合によりヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わし、

15 R^3 は以下のi)~vii)のいずれかの基を表わし

i) 水素原子

ii) 低級アルキル基

iii) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

iv) $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

20 v) $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

vi) $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{CO}-(\text{A})_n-\text{Y}$

vii) 低級シクロアルキル基

ここで、Aは低級アルキレン基を表わし、Yはアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよい）を表わし、R⁴は水素原子又は低級アルキル基を表わし、nは0又は1を表わす、

5 で示されるピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

2. Qが場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基及びメチレンジオキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、又はピリジル基を表わす請求の範囲第1項記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

10 3. Qが4-フルオロフェニル基を表わす請求の範囲第1項記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

4. R¹が水素原子、低級アルコキシ基又はアミノ基を表わす請求の範囲第1項記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

15 5. R²が水素原子、メチル基、プロパルギル基又は2-ヒドロキシエチル基を表わす請求の範囲第1項記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

6. R³が水素原子を表わすか、又は式iii)～vi)のいずれかの基を表わし、ここでAはメチレン基を表わし、Yは場合によりハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わし、R⁴は水素原子を表わし、nは1を表わす請求の範囲第1項記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩。

20 7. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

8. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩及び製薬学的に許容しうる添加剤を含んでなる薬剤組成物。

25 9. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするp38MAPキナーゼ阻害剤。

10. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする腫瘍壞死因

子- α 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の処置剤。

11. 腫瘍壞死因子- α 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患が、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、乾癬、HIV、喘息、敗血性ショック、炎症性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病、糖尿病、悪液質、骨粗鬆症、移植片対宿主病、成人呼吸窮迫症候群、動脈硬化、痛風、糸球体腎炎、うっ血性心不全、潰瘍性大腸炎、敗血症、大脳マラリア、再狭窄症(restenosis)、肝炎、全身性エリテマトーデス、血栓症、骨吸収病(bone resorption disease)、慢性肺炎症疾患(chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌流障害、腎再灌流障害、癌、ライター症候群、切迫早産、湿疹、同種移植拒絶反応、発作、発熱、ベーチェット病、神経痛、髄膜炎、日焼け、接触性皮膚炎、急性滑膜炎、脊椎炎、筋変性(muscle degeneration)、血管新生、結膜炎、乾癬性関節炎、ウイルス性心筋炎、肺炎、膠芽腫、出血、関節炎、エンドトキシンショック、寄生虫感染、結核、心筋梗塞、ハンセン病、糖尿病性網膜症、過敏性腸症候群(IBS)、移植拒絶、火傷、気管支炎、虚血性心疾患、子癪、肺炎、腫脹の寛解(remission of swelling)、腰痛症、咽喉頭炎、川崎病、脊髄病又はアトピー性皮膚炎である請求の範囲第10項記載の処置剤。

12. 請求の範囲第1~6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩の医薬としての使用。

13. 腫瘍壞死因子- α 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の予防又は処置のための請求の範囲第1~6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩の使用。

14. 請求の範囲第1~6項のいずれかに記載の式(I)のピリダジニルピラゾール誘導体又はその塩をヒト又は他の哺乳動物に投与することからなるヒト又は他の哺乳動物における腫瘍壞死因子- α 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の予

防又は処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, 403/04, 405/14, A61K31/501, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/10, 7/00, 7/02, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, A61P13/12, 15/06, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, 403/04, 405/14, A61K31/501, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/10, 7/00, 7/02, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, A61P13/12, 15/06, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/75131 A1 (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), & EP 1188754 A1 & AU 200049522 A	1-11
Y	WO 00/39116 A1 (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 06 July, 2000 (06.07.00), & AU 200016911 A & EP 1142890 A1 & KR 2001080599 A & CN 1331688 A	1-11
Y	WO 98/56377 A1 (Smithkline Beecham Corp.), 17 December, 1998 (17.12.98), & AU 9879661 A & EP 1023066 A1 & JP 2002-504909 A	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 July, 2002 (24.07.02)Date of mailing of the international search report
06 August, 2002 (06.08.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04636

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 12 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04636

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))Int.Cl⁷ 25/28, 29/00, 29/02, 31/18, 33/06, A61P35/00, 37/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/28, 29/00, 29/02, 31/18, 33/06, A61P35/00, 37/02, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/14, 403/04, 405/14, A61K 31/501, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/10, 7/00, 7/02, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, A61P13/12, 15/06, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 29/00, 29/02, 31/18, 33/06, A61P35/00, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/14, 403/04, 405/14, A61K 31/501, A61P1/00, 1/04, 1/18, 3/10, 7/00, 7/02, 9/04, 9/08, 9/10, 11/00, 11/06, A61P13/12, 15/06, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/06, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 29/00, 29/02, 31/18, 33/06, A61P35/00, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/75131 A1 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) 2000.12.14 & EP 1188754 A1 & AU 200049522 A	1-11
Y	WO 00/39116 A1 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) 2000.07.06 & AU 200016911 A & EP 1142890 A1 & KR 2001080599 A & CN 1331688 A	1-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24.07.02	国際調査報告の発送日 06.08.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 4 P 9159 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 98/56377 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1998.12.17 & AU 9879661 A & EP 1023066 A1 & JP 2002-504909 A	1-11

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲 12-14 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。